

# A pubertas fejlődését szabályozó neuroendokrin mechanizmusok

## *Irodalmi áttekintés*

Ságodi László dr.<sup>1</sup> ■ Sólyom Enikő dr.<sup>2</sup> ■ Kiss-Tóth Emőke dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Preventív Egészségtudományi Tanszék, Miskolc

<sup>2</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház,

Velkey László Gyermek-egészségügyi Központ, Miskolc

A pubertas az ember életében az a fejlődési szakasz, amikor a hypothalamus–hypophysis–gonád-tengely újból aktiválódik a nyugalmi állapot után. Az emberiséget régóta foglalkoztatja az a gondolat, hogy vajon melyek azok az exogén és endogén tényezők és mechanizmusok, amelyek befolyásolják a pubertas neuroendokrin eseményeinek időbeli lefolyását. A közelmúlt felfedezései segítettek a neuroendokrin rendszer működésének megértésében. Tisztázódott, hogy a kisspeptin kulcsszerepet játszik a pubertas kialakulásában és a fertilitás szabályozásában. A GnRH-pulzációs szekréció működésében azonban a kisspeptin, a neurokinin B és a dinorfin neuronokon kívül más pozitív és negatív jelzések is részt vesznek, irányítva a hypophysis gonadotropin hormonjainak felszabadulását. Ezen idegek ismerete tovább erősítette a GnRH-pulzáció endokrin, metabolikus és környezeti hatások általi modulációjának megértését. A szerzők kitérnek az endokrin diszruptorok veszélyére a pubertas fiziológiás lefolyásában. Az áttekintés célja, hogy átfogó képet adjunk a kisspeptin fiziológiájával kapcsolatos eddigi kutatási eredményekről, mivel a kisspeptin-jelátvitel manipulációja új terápiás lehetőségekkel járhat a patológiásan alacsony vagy magas luteinizálóhormon (LH)-pulzációval rendelkező betegeknél.

Orv Hetil. 2018; 159(29): 1175–1182.

**Kulcsszavak:** kisspeptinek, kisspeptin-jelátvitel, endokrin diszruptorok, hypothalamus–hypophysis–gonád-tengely, GnRH-pulzusok

## Neuroendocrine mechanisms controlling the development in puberty

### *A literature overview*

Puberty is the stage of development in human life, when the hypothalamus–hypophysis–gonad axis is re-activated after quiescence. Humanity has long been concerned with the idea of exogenous and endogenous factors and mechanisms that influence the temporal course of puberty neuroendocrine events. Recent discoveries have helped to understand the functioning of the neuroendocrine system. It has been clarified that kisspeptin plays a key role in puberty and regulation of fertility. However, in the function of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse secretion, besides kisspeptin, neurokinin B, dynorphin neurons other positive and negative signals are involved, guiding the release of hormones of hypophysis gonadotropin. The knowledge of these nerves further enhanced the understanding of GnRH pulsation modulation by endocrine, metabolic and environmental impacts. The authors point out the risk of endocrine disruptors in the physiological course of puberty. The aim of the review is to provide a comprehensive picture of the research results of the physiology of kisspeptin, as the manipulation of kisspeptin signaling has the potential for novel therapies in patients with pathologically low or high luteinizing hormone (LH) pulsatility.

**Keywords:** kisspeptins, kisspeptin signalling, endocrine disruptors, hypothalamic–pituitary–gonadal axis, GnRH pulses

Ságodi L, Sólyom E, Kiss-Tóth E. [Neuroendocrine mechanisms controlling the development in puberty. A literature overview]. Orv Hetil. 2018; 159(29): 1175–1182.

(Beérkezett: 2018. március 12.; elfogadva: 2018. április 12.)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

## Rövidítések

ARC = nucleus arcuatus; AVPV = anteroventralis periventricularis nucleus; BPA = biszfenol A; Dyn = dinorfin; Ed = endokrin diszruptor; ER $\alpha$  = ösztrogénreceptor-alfa; ERE = ösztrogénválasz-adó elem; FSH = folliculusstimuláló hormon; GABA = (gamma-aminobutyric acid) gamma-aminovajsav; GnIH = (gonadotropin-inhibitory hormone) gonadotropingátló hormon; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelszabadító hormon; GnRHR-1 = gonadotropinfelszabadítóhormon-receptor-1; GPR54 = G-fehérjéhez kapcsolt receptor-54; HHG-tengely = hypothalamus-hypophysis-gonád-tengely; IFN = hypothalamus infundibularis nucleus; KISS1R = (más néven GPR54) kisspeptinreceptor; KNDy = neuron = kisspeptin, neurokinin, dinorfin neuronok; kp = kisspeptin: a KISS1-gén által kódolt peptidfragmentumok egy csoportja; LH = luteinizáló hormon; MKRN3-gén = makorin ring finger-3-gén; mRNS = (messenger) hírvivő ribonukleinsav; NKB = neurokinin B; NPY = neuropeptid Y; POA = a hypothalamus praeopticus területe; RFRP3 = RF-amid-rokon peptid-3; SME = eminentia mediana lebeny

A pubertas az a fejlődési periódus, amikor a hypothalamus-hypophysis-gonád (HHG)-tengely aktiválódik a csecsemőkort követő nyugalmi időszak után. A fejlődés és növekedés során a perifériás és centrális jelzések széles skálája befolyásolja a pubertas neuroendokrin eseményeinek időbeli lefolyását és ennek következményeit az egész szervezetben [1]. A társadalmi és környezeti tényezők is befolyásolják a pubertas kezdetének időzítését [2]. A pubertas neuroendokrin szabályozását már *Geoffrey Harris* feltételezte: 1955-ben monográfiájában azt állította, hogy „a pubertas egyik legfontosabb tényezője az agy alapi mirigy gonadotropinfelszabadulásának fokozódása”. Feltételezte a hypophysis gonadotropinszekréció hátterében a hypophysis portalis ereken keresztüli idegi (hypothalamicus) stimuláció lehetőségét [3]. Mindez elősegítette a neuroendokrin hypothalamus szerkezetének új szinten történő megértését [4]. A hypothalamicus tényezőt végül Schally és Guillemin hasonló időpontban külön-külön izolálták 1971-ben, amelyet elneveztek luteinizálóhormon-felszabadító hormonnak (LHRH) [5]. Ma általában gonadotropinfelszabadító hormonnak (GnRH) nevezzük.

## GnRH-pulzusgenerátor

Később megállapították a GnRH felszabadulásának epizodikus jellegét, miután felismerték a GnRH-idegsejtek belső elektromos aktivitását, és elnevezték hypothalamicus GnRH-pulzusgenerátornak [6, 7]. Általánosan elfogadott, hogy a hypothalamicus GnRH-pulzusgenerátor a „basalis” vagy „tónusos” gonadotropinszekréciót szabályozza, amely a nőkben felelős a folliculogenesisért és a petefészkek ösztradiol- és a progeszteronszintéziséért, a férfiakban a spermatogenesis és a herék tesztoszteronszekréciójának fenntartásáért [8]. Születés után a GnRH-pulzusgenerátor aktív. Ebben az aktivitásban azonban

nincs sem ovuláció a leánycsecsemőkben, sem spermatogenesis a fiúcsecsemőkben. Ezt követően a késő csecsemőkortól viszonylag alacsony aktivitás van a HHG-tengelyben egészen a pubertas kezdetéig. A GnRH-pulzusgenerátor gátlása a csecsemőkortól kezdve egészen a pubertasisig nagymértékben független a gonádoktól. Az úgynevezett neurobiológiai gátlórendszer a késő csecsemőkortban bekapcsol, és a fiatalkori fejlődés befejezése után hatása megszűnik. A GnRH-pulzusgenerátor aktivitásának neurobiológiai szabályozására egyértelmű hipotézis nem áll rendelkezésre. A pubertas kialakulásakor főleg az LH-szekréció pulzálása válik először éjszaka, majd nappal is gyakoribbá, amplitúdója egyre nagyobb a GnRH-impulzusgenerátor aktivitásának fokozódását jelezve. Fontos kérdés, hogy az aktivitás ki- és bekapcsolását extrahypothalamicus vagy a hypothalamuson belül időzített mechanizmusok irányítják.

## Kisspeptinek

Komplex idegi hálózat alakult ki a gerincesek reprodukcióját szabályozó különböző belső és külső környezeti inputok közvetítésében. Végző soron a GnRH-termelő neuronok stimulálják a hypophysis gonadotropinszekrécióját, ezáltal a gonadális funkciót. Az utóbbi években igazolódott, hogy a KISS1-gén által kódolt és elsősorban diszkrét hypothalamicus magvak idegsejtjei által előállított kisspeptin a GnRH-neuronok működését közvetlenül szabályozza (a neurokinin B, illetve a dinorfin közvetve a kisspeptinen keresztül) [9, 10]. Felelős a GPR54-gyel együtt a GnRH-neuronoknak a pubertas kezdetén jelentkező aktiválódásáért [11]. A méhen belüli szexuális fejlődésben részt vesznek és meghatározzák a pubertas kialakulását [12]. A HHG-tengelyen belül visszacsatolási szabályozóhurkok is működnek, amelyek megkönnyítik a rendszer homeosztatikus szabályozását különböző élettani körülmények között. A HHG-tengely funkciója számos perifériás jelzés és centrális transzmitterek szabályozása alatt áll, ezek közé tartoznak a gonádszteroidok is, amelyek felelősek a visszacsatolási szabályozásáért [8]. Egyéb perifériás szabályozók a metabolikus hormonok, köztük a fehér zsírszövet által termelt leptin.

## „Szomatometer” elmélet

Miután az agy monitorizálja a testi fejlődést tükröző endokrin és anyagcsere-folyamatokat, kézenfekvőnek tűnik, hogy a jelek feldolgozása után válaszként reaktiválódik a GnRH-pulzáción generátor. Ezt a folyamatot „szomatometerként” fogalmazták meg [8]. A „szomatometer” agyi struktúrák összessége, amelyek érzékelik és feldolgozzák a véráram által közvetített hormonális és anyagcserehatásokat. A „szomatometer” elméletet már az 1940-es években *Frisch és mtsai* felvetették

azzal a javaslattal, hogy lányoknál a kritikus kor helyett kritikus zsírtömeget vagy zsír/nem zsír arányt kell elérni ahhoz, hogy menarche lépjen fel [13].

## A leptin szerepe

További támogatást kapott az elmélet, amikor 1994-ben felfedezték a zsírszövet hormonját, a leptint [14]. A zsírszövet a kritikus tömegének elérését az agynak, elsősorban a hypothalamusnak a leptinszekrécióján keresztül jelzi [15, 16]. Leptinreceptorok (LEPR) megtalálhatók a szervezet valamennyi részében, így az agyban, beleértve az agyalapi mirigyet is. Ismert, hogy azok az egerek, amelyek nem képesek leptint termelni (Lep/Lep), terméketlenek [16]. A hormon fontos szerepet játszik a pubertás fellépésében, de nem triggerként, hanem permisszív tényezőként. Ezt igazolja az is, hogy a leptinpótló terápia a leptinhiányos betegeknél a pubertásnak megfelelő életkorban elősegíti a pubertás fejlődését, míg a praepubertaskorú leptinhiányos gyermekeknél nem okoz korai pubertást. A centrális pubertás esetén a leptinszintek elsősorban a zsírszövet és a leptin közvetlen kapcsolatát mutató BMI-vel korrelálnak, és csak másodsorban a pubertás fejlődési fokával [17]. A pubertalis testtömeg, zsírtömeg és a leptinszint fontos tényező a pubertás időzítésében [18]. A GnRH-neuronok nem rendelkeznek leptinreceptorokkal, míg emberben az infundibularis nucleusokban, állatokban az ARC-ben (nucleus arcuatus) elhelyezkedő kisspeptinneuronok expresszálják a leptinreceptor gént. A kisspeptinek és a leptin közötti kölcsönhatások révén aktiválódnak a GnRH-neuronok.

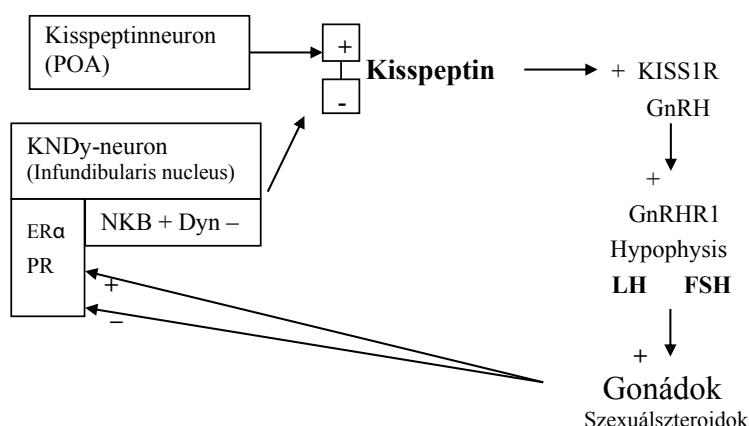
Szomatikus jel érkezik a csont felől is a hypothalamusba. Hosszú évek óta ismert, hogy a csont érettsége befolyásolja a pubertás időzítését. Az agy térfogata, szűrkeállománya a fejlődés során változik. Az agy peripubertalis változásai az alvás-ébrenlét periódus jelentős változásaihoz kapcsolódnak [8]. A pubertás kezdetén a lassú hullámú alvás (gyors és a nem rapid szemmozgások, NREM) fázisában van az alvás alatti LH-impulzusok többsége, később ez az alvásszakasz jelentősen csökken. A pubertás időzítésének szabályozását szolgáló alternatív modell a biológiai „óra”, amely postnatalisan kifejlődik az adott fejlődési program szerint [8]. Az egészség/betegség, táplálkozás, klíma, stressz, fizikai és egyéb pszichoszociális tényezők is mélyrehatóan befolyásolják a pubertás időzítését és tempóját.

## A KNDy-rendszer: kisspeptin, neurokinin B és dinorfin

A kisspeptin–neurokinin B és dinorfin (KNDy)-rendszer felfedezése tovább erősítette az endokrin, metabolikus és környezeti hatások által modulált GnRH-pulzációs szekréció megértését [19–21].

A kisspeptin egy hypothalamicus peptid, amelyet a KISS1-gén kódol. A KISS1-gén az 1. humán kromoszó-

mán (1q32) található. A kisspeptinek kódoló KISS1-gént eredetileg 1996-ban metasztázisszuppresszor géneként fedezték fel malignus melanomasejtekben Hersheyben (Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok). A híres Hershey csokoládé „csókjairól” kapta a nevét. A KISS1-gén kódolja a kisspeptinprekurzort, amely 145 aminosavból álló fehérje. A 145 aminosavból álló prekurzorfehérje először 54 aminosavproteinné, majd további kisebb molekulákra hasad: kisspeptin-54, kp45, kp14, kp13, kp10, melyek azonos arginin-fenilalanin-NH<sub>2</sub> (RF-amid) szerkezettel rendelkeznek a C-terminális szakaszon. E fehérjéket együttesen kisspeptineknek nevezik [12]. Egyforma az affinitásuk a kisspeptinreceptorhoz, de a legerősebben a kp54 kötődik [22]. Receptorát, a GPR54-et (jelenleg KISS1R-gén) 1999-ben a patkány agyában, majd később emberben is felfedezték. A kisspeptin-jelátvitel a reproduktív neuroendokrinológián kívül számos funkciót is betölthet, többek között bizonyos daganatok metasztázisának szabályozását, a placenta fiziológiáját és talán még magasabb rendű agyműködést is [23]. 2003-ban jelentős áttörést értek el a reproduktív endokrinológiában, mivel kimutatták, hogy a GPR54-gén elengedhetetlen a pubertás kialakulásához. Hypogonadotrop hypogonadismust figyeltek meg a KISS1 knock-out egerekben [24]. Emberekben a KISS1-gén misszens mutációit és a KISS1R aktivációs mutációját az idiopátiás centrális korai pubertásban szenvedő gyermekeknél írták le [20, 25]. Hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy a nucleus arcuatus egyike annak a hypothalamicus helynek, ahol a KISS1, a kisspeptint kódoló gén expresszálódik. A GnRH-neuronok expresszálják a KISS1R-t és a kisspeptinrostok a GnRH-sejtekhez és rostjaihoz kapcsolódnak [26]. A kisspeptin szabályozza a reprodukciós eseményeket, köztük a pubertást és leányokban az ovulációt, elsősorban a felszíni receptor-KISS1R (más néven GPR54) aktiválásával a hypothalamicus GnRH-neuronokban [27, 28]. A kisspeptinneuronok elhelyezkedése a hypothalamusban fajspecifikus. Emberben a kisspeptinsejtek többsége a praeopticus (POA) területen és a hypothalamus infundibularis/arcuatus magjaiban (IFN) helyezkedik el [29, 30]. Humán IFN-ben a kisspeptin immunreaktív sejtek 75%-a két specifikus neuromodulátort expresszál, a neurokinin B-t (NKB) és a dinorfin (Dyn) [9]. A POA-ban lévő neuronok nem expresszálják az NKB és Dyn neuropeptideket. A tachykinin-3 (TAC3)-gén kódolja az NKB-t és a prodynorphin (Pdyn)-gén kódolja a Dyn-t. Az NKB hatására GnRH felszabadulása lép fel. A Dyn, egy endogén opioid peptid, a kisspeptinszekréció egyik legfontosabb inhibitora [10]. A három idegsejt KNDy rövidítését *Lehman, Goodman és mtsai* vezették be [9]. A neurokinin B-receptorának (TAC3R) mutációját a KISS1R-mutációhoz hasonlóan hypogonadotrop hypogonadismust okoz. E három neuropeptid a GnRH-pulzusgenerátor nucleus arcuatus modelljének fő komponense [30, 31]. A KNDy-neuronok szorosan összekapcsolódnak, ami autoregulációs hurkok jelenlétére utal az NKB- (stimuláló) és a Dyn- (gátló) neuronok között,



1. ábra

A GnRH-szekréciót szabályozó kisspeptin-neuronhálózat áttekintése

A neurokinin B stimuláló (+) és a dinorfin gátló (-) hatása szabályozza a kisspeptinszekréciót, amely modulálja a GnRH és az FSH, LH felszabadulását. Az infundibularis régióban elhelyezkedő KNDy-neuronok a negatív szexuálissteroid feedback mechanizmusban vesznek részt

ERα = ösztrogénreceptor-alfa; KISS1R = kisspeptinreceptor; KNDy-neuron = kisspeptin, neurokinin B, dinorfin neuron; POA = a hypothalamus praeopticus területe; PR = progeszteronreceptor

aminek szerepe a kisspeptinszekréció finomhangolása, amely tovább modulálja a GnRH és az LH pulzáló felszabadulását [32–34]. A kisspeptin neuronjai nem a pubertás időzítésében játszanak szerepet, hanem a GnRH pulzusgenerálásáért felelős idegi hálózat egyik komponenseként részesei a szabályozómechanizmusoknak [8, 35]. Valószínű, hogy az infundibularis régióban elhelyezkedő KNDy-neuronok az embereknél elsősorban a negatív, a POA kisspeptin-neuronok a pozitív szexuálissteroid-visszacsatolás közvetítésében vesznek részt [23]. Az ösztrodiolszignálnak jelenleg az alábbi útjai ismertek: 1. A klasszikus folyamat során az ösztrogénreceptor-α (ERα) homodimerként közvetlenül kötődik egy specifikus DNS-szekvenciához, az ösztrogénválasz-adó elemhez (ERE). 2. A másik lehetséges módja a kötődésnek a nem klasszikus útvonal. Ennek során az ERα indirekt módon kötődik a DNS-hez, más transzkripció faktorokhoz kapcsolódva. Ezen útvonal létrejötte a transzkripciót az ERE-től független módon szabályozza. 3. A nem klasszikus és nem genomikus útvonal az ösztrodiol-sejtfelszíni ERα-hoz kapcsolódik, aminek következtében aktiválódik a sejten belüli proteinkinázrendszer. Itt közvetett módon történik a transzkripció és a transláció befolyásolása. Az ösztrodiol negatív feedback hatását a GnRH/LH elválasztásra a nem klasszikus (ERE-independens) út közvetíti. Az ösztrodiol pozitív feedback hatása pedig klasszikus (ERE-dependens) úton érvényesül [36–38]. Az ösztrogén és a tesztoszteron az infundibularis neuroncsoporton keresztül negatív visszacsatolást fejt ki a GnRH felszabadulására, amit az ERα közvetít [22, 35]. GnRH-neuronok nem expresszálnak ERα-t, ami a szexuális szteroid által közvetített gonadotropinszekréció szabályozásához szükséges. A kisspeptin, neurokinin B, dinorfin (KNDy) alkotta neuronhálózat felfedezése után igazolódott, hogy embereknél az infundibularis nucleusból, más emlősökben a nucleus ar-

cuatusban lévő KNDy-neuronok a negatív ösztrogén-visszacsatolást közvetítik. Azt a tényt, hogy emberben az infundibularis KNDy-rendszer közvetíti a negatív ösztrogén-visszacsatolást, állatkísérletekkel igazolták. Így valószínű, hogy az ösztrogén a kisspeptinszekréció csökkentésével gátolja a GnRH felszabadulását [39]. Valószínű, hogy emberben a szexuálissteroidok negatív visszacsatolást közvetítenek a GnRH-neuronok számára azáltal, hogy stimulálják a dinorfin és gátolják a neurokinin B és a kisspeptin szekrécióját az infundibularis magvakban (1. ábra).

A negatív ösztrogén-visszacsatolás a menstruációs ciklus késői follicularis fázisában pozitív visszacsatolásra vált, ami előidézi az ovulációs LH-csúcsot. Bár nyilvánvaló, hogy a kisspeptin szerepet játszik az ösztrogén által indukált középciklusi gonadotropincsúcs fellépésében, a KNDy-neuronok szerepe a pozitív ösztrogén-visszacsatolásban kevésbé tisztázott. Juhokban a TAC3 mRNS-expressziója növekedett az LH-csúcs alatt, és a neurokinin-B-receptor-agonista indukálja az LH-szekréciót. Ezt azonban nem sikerült reprodukálni az embereknél és más fajoknál. A pozitív ösztrogén-visszacsatolást kisspeptin-neuronok közvetítik, amelyek az anatómiai lokalizációban jelentős fajok közötti eltéréseket mutatnak [37]. A rágcsálókban a pozitív ösztrogén-visszacsatolás az AVPV-n (anteroventralis periventricularis nucleus) keresztül közvetítődik, ami emberben, más főemlősökben és juhokban nincs. A főemlősökben valószínűleg a POA neuroncsoport közvetíti a pozitív ösztrogén-visszacsatolást [40, 41]. Az ösztrogén pozitív visszajelzést ad a POA nucleusból kp-neuronjaira, ami az LH-csúcs fellépését eredményezi a menstruációs ciklusban. A POA neuronok eltérő módon viselkednek a nemek között. Fertilis nőknél a POA neuronok biztosítják az LH-csúcsot az ösztrogénválaszra (nemi dimorfizmus).

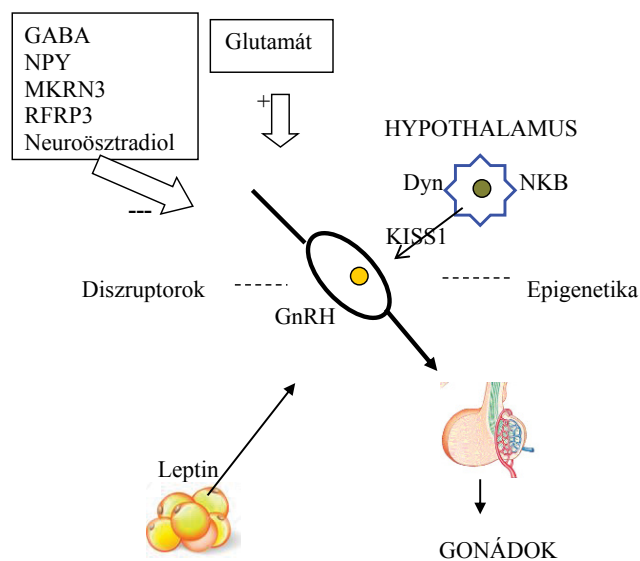


## A KNDy-rendszeren kívüli molekulák, gének szerepe a pubertas időzítésében

A kisspeptin felfedezése után a kutatók többsége úgy gondolta, hogy ez a GnRH-szekréció leghatásosabb secretagója, és döntően befolyásolja a pubertas fejlődésének időzítését. Később kiderült, hogy a hypothalamus neurobiológiai integráló működésében több transzmitter és neuropeptid, valamint újabb, eddig ismeretlen molekulák, gének is szerepelnek. Az emberekben nem minden GnRH-neuron van kapcsolatban a KNDy neuronjaival. Ebből arra lehet következtetni, hogy más molekulák is részt vesznek az emberi pubertas kialakulásában. E neurotranszmitterek közül jól ismert, hogy a  $\gamma$ -aminovajsav (GABA) vagy a neuropeptid Y (NPY) gátolja a GnRH-szekréciót [42, 43]. Kimutatták, hogy a GABA szintjei a praepubertaskorú majmok eminentia medianájában magasak voltak a GnRH-szekréció aktiválása előtt, és fokozatosan csökkentek a pubertas alatt, miközben párhuzamosan fokozatosan nőtt a glutamát koncentrációja [43]. A glutamát stimulálja a GnRH-pulzációt a KNDy-rendszer felett.

2001-ben új gonadotropinszekréciót gátló hormont (GnIH), madár-hypothalamuspeptidet fedeztek fel a fűrgyában. Ezt követően megvizsgálták az RF-amid-rokon peptid (RFRP3) emlősökben való jelenlétét és funkcióját. Az RF-amid-peptid-család vagy RF-amid-rokon peptid (RFRP-k) egy neuropeptidcsalád [44, 45]. Valamennyi RF-amin-fehérjére jellemző a C-terminális végükön jelen levő Arg-Phe-NH<sub>2</sub> szerkezet. Emlősökben már ismert, hogy legalább öt olyan gén létezik, amely a peptidcsaládtagokat kódolja, és az öt G-fehérjéhez kapcsolt receptor az, amelyen keresztül az RF-amid-peptid hatnak [46]. Az RF-amid-neuropeptid a GnRH szekréciója révén modulálja a gonadotropinok felszabadulását az agyalapi mirigyekben. Az RF-amid-peptid a kisspeptint expresszáló neuronok GnRH-idegsejtek stimulását szabályozza [47]. Annak ellenére, hogy minden családnak van egy saját rokon receptora, az RF-amid-peptid között átfedő jelátvitel van [10]. Az RFRP3 alkalmazása rágszálókban megerősítette a GnRH-neuronok gátlóhatását. Emberben is az RFRP3-gátló hormon a gonadotropingátló hormon (GnIH) homológja, és blokkolja a GnRH-t és a gonadotropin felszabadulását az agyalapi mirigyben. Összességében úgy tűnik, hogy a GABA, az NPY és az RFRP3 gátolja a GnRH-pulzációt a KNDy-rendszer felett, míg a glutamát, az aszpartát (L-aszparaginsav), a neurotenzin, valamint a katecholaminok stimulálják azt.

Az idiopátiás centrális korai pubertas genetikai vizsgálatai feltárták a makorin ring finger-3 (MKRN3)-gén szerepét a pubertasban. Az MKRN3 a humán kromoszóma 15q11–13-as régiójában helyezkedik el, a sejtjelátvitelben játszik szerepet. Az általa kódolt makorin ring finger fehérje-3 (MKRN3) blokkolja a GnRH felszabadulását a hypothalamusban, ezáltal a pubertas kialakulását [48]. Az MKRN3-fehérje pontos funkciója ismeret-



2. ábra

A hypothalamusi tényezők és a perifériás jelek kölcsönhatása a pubertas folyamatában

A GnRH – gonadotropin rendszer központi szerepet játszik a reprodukció szabályozásában a különböző neuroendokrin, metabolikus és környezeti jelek/tényezők integrálásával. A KNDy-jelzés kulcsszerepet játszik ebben a folyamatban

len. Az MKRN3-gén aktivitása attól függ, hogy melyik szülőtől öröklődött. Csak az apától öröklött példány aktív. A génaktiválódás ilyen jellegű szülőspecifikus különbségét a genomikus imprinting jelenség okozza [10, 49] (2. ábra).

Nem teljesen tisztázott a szexuáliszteroidok szerepe a pubertas időzítésében. Bár a pubertas indukciója független a gonádok működésétől, egyes fajokban bizonyítékokat találtak arra, hogy a szexuáliszteroidok aktívan részt vesznek a GnRH reaktiválásában a gonadotropinok és a nemi hormonok közötti feedback mechanizmus révén. Egerekben az ER $\alpha$  a glutamát és a GABA-neuronok között helyezkedik el. Kimutatták, hogy az ER $\alpha$ -knockout egerekben vannak epizodikus GnRH-szekréciók, és korai pubertas lép fel, mivel az ösztadiol negatív gátlóhatása kiesett [50]. Ovarytomizált pubertaskorú majomban szignifikánsan emelkedett a kisspeptinszint az ösztadiol negatív feedback hiánya miatt [10]. E tények igazolják az ösztadiol gátlóhatását a GnRH-szekrécióra. Felmerül a hypothalamusban képződő neuroösztadiol szerepe is. A hypothalamusban jelen van az ösztrogén képzéséhez szükséges aromatáz enzim, valamint a kisspeptin-neuronokra lokalizálódó ER $\alpha$ -, androgén- és progeszteronreceptor. Vizsgálatokkal igazolták, hogy a nőstény majmok hypothalamicus SME-jében (eminencia mediana leány) praepubertalis korban és korai pubertas idején magasabb az ösztadiol-, ösztrogén-, mint a pubertas középső szakaszában [51]. Az eredmények arra utalnak, hogy hypothalamusban lokálisan képződött ösztadiol részt vehet a GnRH-reaktiválásban.

## A környezeti tényezők, endokrin diszruptorok szerepe a pubertas fejlődésében

Az iparban és a mezőgazdaságban használt szintetikus vegyi anyagok a környezet széles körű szennyeződését okozzák. Az exogén vegyi anyagok vagy vegyi anyagok keveréke az emberi vagy állati szervezetbe kerülve az endokrin rendszer károsodását okozhatják. A környezeti endokrin diszruptorok (Ed) korai expozíciója a későbbi életkori betegségek alapját képezik.

Idegen anyagként a hormonreceptorokhoz kapcsolódva serkentik, gátolják, módosítják a fiziológiás működést. Az élet érzékeny periódusaiban hibás hormonális imprinting, epigenetikai változás is létrejöhethet. A környezeti ösztrogénszerű vegyületek, peszticidek, ditalát vegyszerek, dioxinok, furánok expozíciója vagy a fito-ösztrogének károsíthatják az endokrin rendszert. A biszfenol A (BPA) ipari méretekben szintetikus előállított, ösztrogénszerű hatásokkal is rendelkező vegyület, a világ egyik legelterjedtebb szintetikus vegyi anyaga; a műanyag lágyítására kiválóan alkalmas, és a műanyagokat használják többek között az élelmiszer- és italcsomagolásra vagy fogászati anyagokban. BPA hatásának kitett patkányoknál korai pubertást észleltek [52]. A Rhesus majmokban a BPA-infúzióknak a hypothalamus-SME-k közé juttatása a közép- és késői pubertású nőstényeknél elnyomta mind a GnRH-, mind a kisspeptinszekréciót [53]. Nem tisztázott, hogy ez vajon a BPA és a neuroösztadiol közötti kompetitív antagonizmus eredménye, vagy a BPA-nak a KNDy-rendszerben lévő ösztrogénreceptorokkal való affinitásának a következménye. Az epigenetikus mechanizmusok, mint a környezeti tényezők okozta DNS-metiláció és a hisztonfehérje-módosulások, megváltoztathatják a GnRH-mechanizmust. A környezeti tényezők ezáltal befolyásolhatják a pubertas kezdetét, különösen a táplálkozás, a napfényes időszakok, a hőmérséklet, a testi aktivitás, a stressz és a betegségek. Az endokrinkárosító anyagok rendszerint a neuroendokrin rendszert, a gonádokat és az egyéb célszerveket érinthetik. Az endokrinkárosító anyagok hatása rendkívül változatos, mivel befolyásolja az expozíció ideje (intrauterin, újszülöttkor, pubertas) és tartama, valamint a dózisa [54]. A legtöbbször az expozíció alatt a következmények nem feltűnőek, ezek a későbbi életkorban manifesztálódnak. További kutatások szükségesek, hogy tisztázódjanak az endokrin diszruptorok okozta zavarok.

## Következtetések

A KNDy-rendszernek közvetlen szabályozószerepe van a fiziológiás GnRH-elmulasztásban, amely elengedhetetlen feltétele a serdülés élettani lefolyásának, illetve a reprodukció folyamatoknak. A szervezet tápanyag-ellátottságát a zsírszövet termelte leptin közvetíti a központi idegrendszer felé, amelynek szerepe meghatározó a pubertas folyamatában. A GnRH-pulzusgenerátor szabá-

lyozásában részt vesznek gátló és stimuláló neurotranszmitterek és neuropeptidek. Felfedezték a GnRH-szekréciót gátló RFRP3-gátló hormont, melyet gonadotropin-gátló hormonnak is neveznek (GnIH). Az idiopátiás centrális korai pubertas genetikai vizsgálatai feltárták a makorin ring finger-3 (MKRN3)-gén szerepét a pubertásban. Az MKRN3-fehérje blokkolja a GnRH felszabadulását a hypothalamusban, ezáltal a pubertas kialakulását. A tartós stresszhatások és az endogén/belső és exogén/külső károsító tényezők szerepe nagyon gyakran meghatározó a pubertas megindulásában és annak az élettanitól eltérő lefolyásában. A pubertas neuroendokrin mechanizmusának megértése lehetőséget ad arra, hogy a jövőben a GnRH-pulzáló szekréció patológiásan csökkent vagy fokozott működését hatékonyan tudjuk kezelni. A legtöbb reprodukció endokrin állapot kórosan magas vagy alacsony GnRH-pulzusfrekvencia megnyilvánulásainak tekinthető. Miután a kisspeptin-neurokinin B-dinorfin (KNDy)-rendszer közvetlenül szabályozza a GnRH-neuronok működését, ennek terápiás manipulációja lehetőséget teremt bizonyos endokrin rendellenességek jövőbeli kezelésére. A hypothalamicus amenorrhoea és a hypogonadotrop hypogonadismus eseteiben a KNDy-rendszer aktivitásnövelése, más esetekben annak csökkentése, például polycystás ovarium szindróma kezelésében, alkalmazható lenne. Számos olyan nemihormon-függő állapot van, amelyben a normál-GnRH-pulzáció szuppressziója terápiásan előnyös – ide tartozik a fogamzásgátlás, az endometriosis és a férfiak hipertrófiás prostatabetegsége. A kisspeptinek *per os* adva a gyomorbél rendszerben lebomlanak. Intravénásan adva vízdoldékony tulajdonságaik miatt átjutásuk a vér-agy gáton kérdéses. Az említett vonatkozásokban a jelenleg előrehaladott klinikai vizsgálati szakaszban lévő, nem peptidalapú neurokinin-B-receptor-antagonista készítmények (például Osanetant [SR 142 801], Talnetant [SB 223 412], SB 222 200, Fezolinetant [ESN 364], MLE 4901) jelenthetnek új terápiás lehetőséget. Receptorantagonisták, mint a fezolinetant, dózisfüggő módon szupprimálják a luteinizáló hormon (LH) szekrécióját, bár nem a tüszőstimuláló hormont (FSH), és következésképpen dózisfüggő módon csökkentik az ösztadiol- és a progeszteronszinteket a nőkben és a tesztoszteronszinteket a férfiakban. Úgy gondoljuk, hogy a GnRH patofiziológiájának világos megértése segít a reprodukció endokrin rendellenességek felismerésében és kezelésében.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A kézirat elkészítésében a szerzők azonos mértékben vettek részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Ellison PT, Reiches MW, Shattuck-Faegre H, et al. Puberty as a life history transition. *Ann Hum Biol.* 2012; 39: 352–360.
- [2] Stephens SB, Wallen K. Environmental and social influences on neuroendocrine puberty and behavior in macaques and other nonhuman primates. *Horm Behav.* 2013; 64: 226–239.
- [3] Harris GW. Neural control of the pituitary gland. Edward Arnold, London, 1955.
- [4] Watts AG. 60 years of neuroendocrinology: The structure of the neuroendocrine hypothalamus: the neuroanatomical legacy of Geoffrey Harris. *J Endocrinol.* 2015; 226: T25–T39.
- [5] Flerkó B. Fourth Geoffrey Harris Memorial Lecture: The hypophysial portal circulation today. *Neuroendocrinology* 1980; 30: 56–63.
- [6] Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 254–264.
- [7] Kaprara A, Huhtaniemi IT. The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men. *Metabolism* 2017 Dec 6. pii: S0026-0495(17)30330-X. Doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.018 [Epub ahead of print]
- [8] Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 73–88.
- [9] Cheng G, Coolen LM, Padmanabhan V, et al. The kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cell population of the arcuate nucleus: sex differences and effects of prenatal testosterone in sheep. *Endocrinology* 2010; 151: 301–311.
- [10] Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28: 551–558.
- [11] Péter F. Puberty. In: Péter F. (ed.) *Pediatric endocrinology.* [Pubertás. In: Péter F. (szerk.) *Gyermekegyógyászati Endokrinológia.*] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010; pp. 151. [Hungarian]
- [12] Javed Z, Qamar U, Sathyapalan T. The role of kisspeptin signalling in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis – current perspective. *Endokrynol Pol.* 2015; 66: 534–547.
- [13] Frisch RE, Revelle R, Cook S. Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: estimated total water, lean body weight and fat. *Hum Biol.* 1973; 45: 469–483.
- [14] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- [15] Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23: 9–15.
- [16] Odle AK, Akhter N, Syed MM, et al. Leptin regulation of gonadotrope gonadotropin-releasing hormone receptors as a metabolic checkpoint and gateway to reproductive competence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 8: 367. doi: 10.3389/fendo.2017.00367.
- [17] Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301: E567–E584.
- [18] Bohlén TM, Silveira MA, Zampieri TT, et al. Fatness rather than leptin sensitivity determines the timing of puberty in female mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 423: 11–21.
- [19] Krey LC, Butler WR, Knobil E. Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the Rhesus monkey. I. Gonadotropin secretion. *Endocrinology* 1975; 96: 1073–1087.
- [20] Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 485–500.
- [21] de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10972–10976.
- [22] Tng EL. Kisspeptin signalling and its roles in humans. *Singapore Med J.* 2015; 56: 649–656.
- [23] Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr Rev.* 2009; 30: 713–743.
- [24] Pasquier J, Lafont AG, Denis F, et al. Eel kisspeptins: identification, functional activity, and inhibition on both pituitary LH and GnRH receptor expression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 8: 353. doi: 10.3389/fendo.2017.00353.
- [25] Pita J, Barrios V, Gavela-Pérez T, et al. Circulating kisspeptin levels exhibit sexual dimorphism in adults, are increased in obese prepubertal girls and do not suffer modifications in girls with idiopathic central precocious puberty. *Peptides* 2011; 32: 1781–1786.
- [26] Herbison AE. Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. In: Plant TM, Zeleznik AJ. (eds.) *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction.* 4. Elsevier Inc., San Diego, CA, 2015; pp. 399–467.
- [27] Gahete MD, Vázquez-Borrego MC, Martínez-Fuentes AJ, et al. Role of the Kiss1/Kiss1r system in the regulation of pituitary cell function. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 438: 100–106.
- [28] Mijiddorj T, Kanasaki H, Sukhbaatar U, et al. Mutual regulation by GnRH and kisspeptin of their receptor expression and its impact on the gene expression of gonadotropin subunits. *Gen Comp Endocrinol.* 2017; 246: 382–389.
- [29] Goodman RL, Lehman MN, Smith JT et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology* 2007; 148: 5752–5760.
- [30] Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2010; 151: 3479–3489.
- [31] Goodman RL, Coolen LM, Lehman MN. A role for neurokinin B in pulsatile GnRH secretion in the ewe. *Neuroendocrinology* 2014; 99: 18–32.
- [32] Skrapits K, Borsay BA, Herczeg L, et al. Neuropeptide co-expression in hypothalamic kisspeptin neurons of laboratory animals and the human. *Front Neurosci.* 2015; 9: 29.
- [33] Ruiz-Pino F, Garcia-Galiano D, Manfredi-Lozano M, et al. Effects and interactions of tachykinins and dynorphin on FSH and LH secretion in developing and adult rats. *Endocrinology* 2015; 156: 576–588.
- [34] Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, et al. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *J Neurosci.* 2009; 29: 11859–11866.
- [35] Ramaswamy S, Guerriero KA, Gibbs RB, et al. Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. *Endocrinology* 2008; 149: 4387–4395.
- [36] Blaustein JD. The year in neuroendocrinology. *Mol Endocrinol.* 2010; 24: 252–260.
- [37] Marques P, Skorupskaitė K, Rozario KS, et al. Physiology of GnRH and gonadotropin secretion. *Endotext* PMID: 25905297. Last update: 2015. [www.endotext.org](http://www.endotext.org)
- [38] McDevitt MA, Glidewell-Kenney C, Jimenez MA, et al. New insights into classical and non-classical actions of estrogen: evidence from estrogen receptor knock-out and knock-in mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 290: 24–30.
- [39] Tomikawa J, Homma T, Tajima S, et al. Molecular characterization and estrogen regulation of hypothalamic KISS1 gene in the pig. *Biol Reprod.* 2010; 82: 313–319.
- [40] Christian CA, Moenter SM. The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. *Endocr Rev.* 2010; 31: 544–577.
- [41] Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 2012; 92: 1235–1316.

- [42] Kurian JR, Keen KL, Guerriero KA, et al. Tonic control of kisspeptin release in prepubertal monkeys: implications to the mechanism of puberty onset. *Endocrinology* 2012; 153: 3331–3336.
- [43] Watanabe M, Fukuda A, Nabekura J. The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. *Front Neurosci.* 2014; 8: 387.
- [44] Yun S, Kim DK, Furlong M, et al. Does kisspeptin belong to the proposed RF-amide peptide family? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 134–143.
- [45] Kriegsfeld LJ, Gibson EM, Williams WP, et al. The roles of RFamide-related peptide-3 in mammalian reproductive function and behaviour. *J Neuroendocrinol.* 2010; 22: 692–700.
- [46] Ubuka T, Son YL, Bentley GE, et al. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), GnIH receptor and cell signaling. *Gen Comp Endocrinol.* 2013; 190: 10–17.
- [47] Beltramo M, Dardente H, Cayla X, et al. Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 382: 387–399.
- [48] Abreu AP, Macedo DB, Brito V, et al. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol.* 2015; 54: R131–R139.
- [49] MKRN3 gene – makorin ring finger protein 3. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MKRN3>
- [50] Cheong RY, Czielesky K, Porteous R, et al. Expression of ESR1 in glutamatergic and GABAergic neurons is essential for normal puberty onset, estrogen feedback, and fertility in female mice. *J Neurosci.* 2015; 35: 14533–14543.
- [51] Alçin E, Sahu A, Ramaswamy S, et al. Ovarian regulation of kisspeptin neurones in the arcuate nucleus of the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neuroendocrinol.* 2013; 25: 488–496.
- [52] Losa-Ward SM, Todd KL, McCaffrey KA, et al. Disrupted organization of RFamide pathways in the hypothalamus is associated with advanced puberty in female rats neonatally exposed to bisphenol A. *Biol Reprod.* 2012; 87: 28.
- [53] Kurian JR, Keen KL, Kenealy BP, et al. Acute influences of bisphenol A exposure on hypothalamic release of gonadotropin-releasing hormone and kisspeptin in female Rhesus monkeys. *Endocrinology* 2015; 156: 2563–2570.
- [54] Csaba G. The crisis of the hormonal system: the health-effects of endocrine disruptors. [A hormonális rendszer válsága: az endokrin diszruptorok egészségügyi hatásai.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1443–1451. [Hungarian]

(Ságodi László dr.,

Miskolc, Adler Károly u. 6., 3524

e-mail: sagodilaszl@gmail.com)



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**

A Fresenius Medical Care a világ legnagyobb dialízis szolgáltató és gyártó cége, mely hazánkban 23 dialízis központot működtet. A német tulajdonú egészségügyi szolgáltató országsszerte pályázatot hirdet az alábbi munkakörben:

#### ORVOS / SZAKORVOS

##### Feladatok:

- A dialízis ellátást igénylő betegek orvosi ellátása
- Szoros szakmai együttműködés a dialízis központ orvosszakmai, szakápolói és gazdasági vezetőjével
- A dializáló ápolók munkájának orvosszakmai irányítása, ellenőrzése
- Részvétel a nephrológiai szakrendelésekben (nephrológus szakvizsga megléte esetén)

##### Amit kínálunk:

- Magas szintű betegellátás, európai színvonalú munkakörnyezet
- Stabil nemzetközi háttér
- Oktatási, kutatási érdeklődés esetén kimeríthetetlen lehetőség ezek gyakorlására
- Szakmai továbbképzéseken, külföldi konferenciákon való részvételi lehetőség
- Tervezhető munkaidő beosztás
- Versenyképes juttatások
- Többféle foglalkoztatási forma (teljes és részmunkaidő, személyes közreműködői jogviszony)

##### Elvárásaink:

- Általános orvosi diploma, továbbá bármilyen szakorvosi végzettség vagy folyamatban lévő szakvizsga
- Érvényes működési engedély és kamarai tagság

##### Előnyt jelent:

- Nefrológus, belgyógyász vagy aneszteziológus szakképesítés
- Dialízis kezeléseken szerzett tapasztalat

##### Munkavégzés helye az alábbi Dialízis központok egyike, ahová pályázatát benyújtja:

FMC Dialízis Központ Szikszó (3800 Szikszó, Bolt utca 19.)

FMC Dialízis Központ Sátorajújhely (3980 Sátorajújhely, Mártírok útja 9.)

FMC Dialízis Központ Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika (1083 Budapest, Korányi S. utca 2/a.)

FMC Dialízis Központ Szigetvár (7900 Szigetvár, Szent István ltp. 7.)

FMC Dialízis Központ Hatvan (3000 Hatvan, Balassi Bálint út 16.)

FMC Nephrológiai Központ Miskolc (3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76.)

**A pozícióval kapcsolatos további részletekről az alábbi telefonszámon érdeklődhetsz: +36 20 949 2167**

**Jelentkezéshez szakmai önéletrajzát az alábbi címre várjuk: [jobs-hu@fmc-ag.com](mailto:jobs-hu@fmc-ag.com)**